## 19日本国特許庁

①特許出願公開

## 公開特許公報

昭52—139085

DInt. Cl2.

識別記号

**砂日本分類** 

30 H 111.5 ·

庁内整理番号

砂公開 昭和52年(1977)11月19日

C 07 D 241/04 # A 61 K 31/495

AAH

16 E 462 7138 - 4430 G 133.4

6617-44 5727-44

発明の数 2 審査請求 未請求

(全5 頁)

**ᡚ2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方** 法

@特

昭51-53865

20出 昭51(1976)5月13日

⑦発 明 加藤日出男

勝山市元町1丁目11-27

70発明者 越中栄一

勝山市旭町2丁目6-3

小川信男 同

勝山市本町4丁目2-20

の出 顔 人 北陸製薬株式会社

勝山市立川町1丁目3-14

1.発明の名称 びその製造方法

2特許前求の範囲

1.一般式

式中、ガはノ~3ぞ、Rはハロゲン原子。低 殺アルキル益、低数アルコキシ基、ニトロ基、 る群より遊ばれた基を扱わす。

で示される ユーアリルピペラジン領海仏

2 一般式

る群より選ばれた塞を表わす。

で示されるフェニルグリオキサール影響体又 はその水和物を式

NH2CH2CH2NH2

で示されるエチレンジアミンの存在下避元し、 又は所塞により脱ペンジル化することを特徴と する一般式

(女中、n およびR は前述と同意機 で示されるユーアリルピペラジン酸 益方法。

3.磐元剤として水素化ホウ (NaBH.)を使用するととを特徴とする特許的 求の範囲第2項記録の製造方法

3 発明の詳細な説明

本発射は一般式了

式中、nはノ~3を、Rはハロゲン原子,低級アルキル基,低級アルコキシ基,ニトロ基,シアノ基,ベンジルオキシ基,水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からたる群より選ばれた基を汲わす。

で示されるユーブリルビベラジン誘導体およびその製造方法に與する。

ューフェニルビベラジンの製造方法については、ジャーナル オブ メディチナル ケミストリー (J. Med. Chem ) 9 帯 / 8/ー5頁(/966), ジャーナル オブ アメリカンケミカル ソサアティ (J. Am. Chem. Soc)69 帯 85 4 − 5頁(/947)に報告されているが、工程的に長い、操作が範継である、反応収率が軽いという欠点を有していた。又、フェニル業に製作業を有する化合物については

- 3 -

フェニル)ー、ユー(3、4、5ートリメトキ シフェニル)ー、ユー(3ーヒドロキシフェニ ル)ー、ユー(4ーヒドロキシー3ーメトキシ フェニル)ピペラジン等があげられる。

本発明の一般式 1 で示される化合物は次の一般式 1

(式中、 n および R は 的述と 同常籍を表わす。) で示されるフェニルグリオキサール移事体又 はその水和物を式量

NHECHSCHSHHS (I)

で示されるエチレンジアミンの存在下型元ナ ることにより製造される。又は必要に応じて脱 ペンジル化することもできる。

更に詳しくは有価溶像中、一般式 I で示される化合物と等モル又は過額のエチレンジアミンとを紹合させ次いで重元する。有価溶像としては、メタノール。エタノール等のアルコール製

何ら配されていない。

そこで本発明者らは研究の結果、フェニルグリオキサールをエチレンジアミンの存在下避元する方法を見い出し本発明を完成した。本発明はユーフェニルビベラジンのみならず特にフェニル基に置換基を有している化合物が容易に製造できる点で優れている。

本発射において一般式 1 で示される化合物と しては例えば、 .

- 4 -

が好適である。結合反応は加温下でも行なわれるか、一般に宝温で十分である。

次いで選元剤、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)を加えて選元する。

この際、温度は0°~室温が好ましい。

この様に生成したコープリールピペラジン誘導体のうちペンジルオキシ基を有する化合物は溶解中例をはパラジウムー炭素 (pd-C )等の触媒のもとで水素添加行うことにより脱ペンジル化してヒドロキシ基に導くことができる。

とこにわられたユーアリルピペラジン誘導体 のユーアリル並は核磁気共鳴スペクトル(NMR) からエタアトリアル配位であることが確認され

本発明の原料となつた一般式 I で示されるフェニルグリオキサール誘導体は次の一般式 F

で示されるアセトフェノン誘導体を二酸化セレ

特別 昭52-139085(3)

ン  $(SeO_2)$  で酸化することにより容易に製造される。

本発明によつて製造される一般式1で示される化合物は無機酸(塩酸、硫酸、磷酸等)又は有磁酸(シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、 適石酸等)の機を用いて通常の方法により酸付加塩に導かれる。

本発明の一般式 1 で示される化合物は鎮筋作用、中枢神経系作用、血管拡張作用、抗けいれん作用を有し医擬として、又これら作用を有する医類の中肌体として有用である。

以下本発明を実験例によつて説明する。
数数例/

3ーペンジルオキシフェニルグリオキサール 二酸化セレンタ48のジオキサン3の料および水パク料溶液に3°ーペンジルオキシアセトフェノン/ 658を加え、4時間後拌漉流する。 沈設を护去し、炉液を減圧留去する。残渣をペンセンに溶解し数回水洗する。ペンセン層は脱水洗する。ペンセン層は脱水洗する。ペンセン層は脱水後、留ますると賞色数体のグリオキサールが

- 7 -

实施例 2

3', 4'-メチレンジオキシアセトフエノンを 参考例人と同様二酸化セレンで酸化して得られ るグリオキサール・/ H2U 付加体 49 gをメ タノール 40 4 に服濁させ、後押下無水エチレ ンジアミン人 8 gを加える。窓温30分間放置 後、水冷下水素化ホウ素ナトリウム人43 gを 少量ずつ加える。加黎一夜後押する。溶媒を留 去した強症に水を加えて溶かし、クロロホルム 定量的に得られる。

实施例 /

3-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン

上記グリオキサールをメタノール/80 記む よびベンゼン30 配に溶解し、機拌下無水エチ レンジアミンよ 25 Bを加える。遠遠30分間 機件後、氷冷下水素化ホウ紫ナトリウム 42 B を少量ずつ加える。加後、室道にて/5時間投 伴する。溶媒を留去した残産に水を加えて溶か し、クロロホルム抽出する。クロロホルム層に 水洗、脱水する。

容媒を留去した強強をエタノールに容解し、エーテル性塩酸で塩酸塩となし、水・エタノールから再結晶して酸点237-239°の目的物ノ278を得る。

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O・2HCl 翅 胎 値 C, 5983; H, 650; N, 8.2/ 実 験 値 C, 5959; H, 648; N, 803 遊離塩基 酸点 52-54°

- 8 -

抽出する。クロロボルム層は水洗,脱水する。 溶解を留去した残産を酢酸エチルから再結晶して、酸点/26-/28°の目的物 3.3 g を得る。

元素分析值 C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

理 筋 値 C, 6406; H, 484; N, /358 実 験 値 C, 6350; H, 485; N, /35/

2 塩 酸 塩 散点 265-270°(分解)
N M R (金クロロホルム中) で : 5.25
(2H, 一重線、N H×2) 7.40(/H,
二重線一二重線、J=/25, /0Hz,C3Hax), 7.3-45(5H, 多重線、C3Heq, C5-H<sub>2</sub>, C6-H<sub>2</sub>), 437(/H, 二
重録一二重線、J=/0; 25Hz, C2-Hax),
K//(2H, 一重線, -OCH<sub>2</sub>U-), 232/(3H, 多重線, Ar-H)
Mass \*\*\* : 206(M+), /63(base),

Mass % : 306 (M<sup>+</sup>), /63 (base),

実施例!2と同様の操作を行い次の化合物を 得る。

- j) ユー ( ユータロルフエニル ) ピペラジン × 2 塩酸塩:酸点 2 7 9 ー 2 8 2°
- ii) ユー(ユーメトキシフエニル)ピペラジン 融点クリーク5°。

2塩酸塩:酸点283-285°(分解)

iii) ユー ( 3 ーニトロフエニル ) ピペラジン 般点 8 / -83°。

2塩酸塩・酸点258-262°(分解)

- |V| 2- ( 4- トリル ) ピベラジン 離点97°。2塩酸塩:酸点 300° 以上
- V) 3 ー(4 ーフルオロフエニル)ビベラジン 数点!!0 ー!! 2°。

2 塩酸塩、酸点300°以上

vi) ユー(4ーシアノフエニル)ピペラジン 酸点106一108°。

2 塩酸塩・酸点 2 7 4 − 2 7 7° (分解)

Vii) ユー ( 3 ープロモーチーメトキシフェニル) ビベラジン

**設点72-73°**。

2 塩酸塩:酸点 2 6 7 - 2 7 0° (分解)

- 11 -

## 実施例ふ

2-(3-ヒドロキシフエニル)ピペラジン2出登出

2-(3-ベンジルオキシフエニル)ビベラジン・2塩酸塩20gを水100mに溶かし、 5 %パラジウム炭素500gを軟縦として加圧 加温(50°)下で4時間水器添加する。 緑蛭をか去した後、溶縦を留去した残落を水ー エタノールから再結晶して酸点260-264° (分解)の目的物14gを得る。

Mass %: 178 (M<sup>+</sup>), 135, 134.

44, 38, 36

実践的ほど同様の操作により次の化合物を得る。

xiii) ユー(K ーヒドロキシーゴーメトキシフエニル ) ピペラジン・ス塩酸塩

**設点 264-266°(分解)** 

特別 昭52-139085 (4)

vii) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)ビベ ラジン

**敞点44-46°**.

2塩酸塩:酸点266-268°(分解)

jX) ユー(ヨーメトキシーダーベンジルオキシ フェニル)ピペラジン 数点タミータフ<sup>o</sup>,

2塩酸塩:酸点259-261° (分辨)

X) ユー(3. ケージベンジルオキシフエニル) ピペラジン

融点タクータ8°。

敝点63°。

2 堆 被 塩 : 敢 点 2 3 2 - 2 3 4°

Xi) ユー( ユ, 3, 4ートリメトキシフエニル ) ピベラジン

2组被型:融点255-258°(分解)

XII) ユー(3.4.5ートリメトキシフエニル)・ ピペラジン 触点タ3°。

2 塩酸塩:酸点 270-273° (分解)

- 12 -

手 軽、槍 正 眷

昭和5/年9月/3 日

特許庁長官 片山石郎 取

/ 事件の表示 昭和 5 / 年 特許 顧節 53865号 2発明の名称 2 -- アリルビベラジン誘導体および その製造方法

3. 相正する者

事件との関係 特許出願人

住所 福井県磐山市立川町/丁目3-/4 ホクリクセイヤク 北 粒 製 薬 枠 式 会 社 氏 名

名 代表取録役 伊 藤 健 二

《補正命合の日付

自発

よ補正により増加する発明の数

ナシ

る補正の対象

明細書 発明の詳細な説明の領

2. 納正の内容

明都書を次の通り補正する。

- (1) 明報当第/3頁 Xii) の次に以下の文章を抑入 する。
  - xiii) ユー(ユーベンジルオキシフエニル)ビ ベラジン 数点 タバタ~タスタ。 よ塩酸塩:数点 ユ3 ユ~ 23 4 °
  - XIP) ユー(4ーペンジルオキシフエニル)ピ ペラジン 散点 ノコミ5~ノコク<sup>°</sup>

2塩酸塩:酸点 244~246°(分解)

- XV) 2-(2. ダージベンジルオキシフエニル)ビベラジン 2塩低塩:酸点 237~240°
- XVI) ユー(3. 4 ージベンジルオキシフエニル) ピベラジン 敵点 83~885° 2塩砂塩:敵点 224~246°
- X間) ユー(3.4. サートリベンジルオキシ フェニル)ピペラジン 酸点 タノ~93<sup>°</sup>

特問 昭52-139085 (5) 2塩酸塩:融点 222~226

(2)明柳睿第/3頁下3行目

XIII)を XVIII)に訂正する。

- (3) 労細審第/3 頁 上記(2) で訂正した XViii ) の次に 以下文章を授入する。
  - Xix) 2-(2-ヒドロキシフエニル) ピペラ ジン

→ 2 塩酸塩:融点 → 2 3 2 ~ 2 3 4 °(分解)

XX) 2-(4-ヒドロキシフエニル)ビベラ ジン

3 塩酸塩:酸点 258~260°(分解)

XXI) ユー(ユ・ダージヒドロキシフエニル) ピベラジン

2塩酸塩:酸点 25/~255°(分解)

XXII) 2-(3. 4-9ヒドロキシフェニル) ビベラジン

2塩酸塩:酸点 25/~254°(分解)

XXIII) 2-(3.4.5-トリヒドロキシフェ ニル)ビベラジン

2 塩酸塩:酸点 276~280°(分解)